

特集：腎障害における老化のかかわり

構造変化からみた腎臓の老化

Morphological changes of the aging kidney

市村浩一郎 坂井建雄

Koichiro ICHIMURA and Tatsuo SAKAI

はじめに

腎臓は大量の糸球体濾過ときわめて大きな予備能を基盤として、速やかな体液調節を実現している。老化によりネフロン(糸球体)数の減少や個々のネフロン機能の低下が生じることで、この予備能は徐々に切り崩されていく。高齢者では水・電解質異常を起こしやすいが、これは腎臓の予備能が小さくなり、環境の変動に対する適応能が低下した結果と言える。本稿では、腎臓の形態学的な加齢変化、特に腎機能の低下に深く関与する糸球体と腎血管系の加齢変化を中心に、その概略を紹介したい。

肉眼的にみた腎臓の加齢変化

1. 腎重量の減少

腎重量と腎体積は、腎臓の加齢変化(腎萎縮)をよく表わす指標の一つである。日本人における臓器重量とその年齢変化は、主に病理解剖や法理解剖による材料を用いて調査されている。比較的最近の調査としては、Ogiuら(1997年)の報告があり、全国で法理解剖された5,111体について、腎臓を含む主要臓器の重量を調査している¹⁾。この報告によれば、男女ともに、腎重量は40歳代前半にピークを迎え、それ以後は減少に転じることがわかる(表)。一般に腎重量と腎体積には相関があると考えてよく、臨床的には、超音波断層像やCT像から腎体積を推測し、腎萎縮を評価することができる²⁾。また、Kasiske & Umen(1986年)は、腎重量と体表面積には高い相関性があることを報告している³⁾。

2. 皮質優位な萎縮

加齢による腎萎縮は皮質において優先的に起こり、髄質は比較的保たれるようである⁴⁾。図1では、30歳代(男性)と80歳代(女性)の腎臓前額断面を示しているが、80歳代の腎臓では、腎実質は皮質を中心に著しく萎縮している。また、実質の萎縮は腎洞の拡大にもつながり、腎洞内には大量の脂肪組織が充満するようになる。したがって、腎実質の萎縮は外観から判断するよりもはるかに進行している場合がある。腎実質の萎縮は、腎内における細・小動脈の硬化・閉塞がその主たる原因と考えられており、特に皮質の表層で著明であるという⁴⁾。これは、皮質が優先的に萎縮することとも関連しているようである。

組織学的にみた腎臓の加齢変化

1. 糸球体

哺乳類の糸球体では大量の濾過を実現しており、その原動力として、糸球体内部に高い静水圧(ヒトで約50 mmHg)を封じ込めている。つまり、糸球体には大きな力学的ストレスが負荷され続けるわけで、加齢によってその構造に変化が生じることは容易に想像できる。実際に高い年齢層ほど硬化糸球体の割合は増加することが知られており、Kaplanら(1975年)は30歳代(1.5%)、40歳代(3.0%)、50歳代(6.5%)、60歳代(7.6%)、70歳代(12.3%)、80歳代(10.3%)と報告しており、40歳以下において10%を超える硬化糸球体は病的なものであるとしている⁵⁾。しかし、高齢者では硬化糸球体の出現頻度にばらつきが大きく、加齢変化と病的変化の区別は必ずしも容易ではない⁵⁾。

加齢による糸球体硬化は、雄性の動物(ヒトを含む)において高頻度で認められ、性腺ホルモンがその進展に関与していることがわかっている。19カ月齢のMunich-Wistar

表 年齢別にみた日本人の腎重量

年齢	(g)			
	男性(左)	男性(右)	女性(左)	女性(右)
0～	11.8	11.5	12.1	11.3
1M～	18	17.5	17.7	17
2M～	21.6	20.8	19	19.1
3M～	26.8	24.2	22.2	21.9
4M～	25	24.1	24	22
5M～	26.6	26.3	24.3	24
6M～	25	25.3	25.5	24.1
7M～	29	26.6	25.7	24.2
8M～	30.5	28.1	29.6	29.4
9M～	33.6	31	29.9	27.3
10M～	28.7	29.5	26.7	25.7
11M～	27.2	27.3	24.6	26.3
1Y～	35.2	33.1	32.2	32
2Y～	40.7	37.8	40	37.2
3Y～	42.3	42.9	42.5	41.2
4Y～	47.9	50.4	49.1	46.1
5Y～	56.9	54.2	64	58.3
6Y～	73.9	68	64.4	62.8
7Y～	62.4	64.2	63.4	62.2
8Y～	68.2	66.4	81.3	72.6
9Y～	81.2	71.1	85.9	79.5
10Y～	90	84.7	87.6	85.5
11Y～	91.1	86.7	94.8	90
12Y～	112.1	107.5	113.3	106.3
13Y～	101.9	93	104	92.8
14Y～	139.5	131.8	116.8	114.7
15Y～	136.4	133.9	105.1	110.3
16Y～	133.3	138.7	130	118.8
17Y～	130.6	126.1	135.3	122.3
18Y～	136.2	130.2	131.7	117.6
19Y～	153.6	144.3	123	115.5
20～24Y	144.6	133	122.8	118.1
25～29Y	149.2	139.7	131.3	128.8
30～34Y	153.6	144.7	133.1	128
35～39Y	157.7	148.7	139.6	131.3
40～44Y	162.2	154.2	146.1	140.5
45～49Y	159.1	153.8	136.9	129.7
50～54Y	159.5	149.5	133.8	128.8
55～59Y	154.1	148.4	137.4	134.1
60～64Y	151	140.2	129	124.5
65～69Y	142.6	134.8	115.5	112.6
70～74Y	134.1	127.7	119.7	110.1
75～79Y	126.9	121.2	108	108.2
80～84Y	110.8	104.5	102.6	98.3
85～95Y	109.9	109.2	95.6	89.9

M：カ月， Y：歳

(文献 1 より引用)

ラットにおける検討では、雄は雌に比べて高度な硬化に陥った糸球体の割合が高い。ところが去勢した雄では、正常な雄に比して硬化糸球体の割合は優位に低い値を示し



図 1 腎臓の前額断面

30 歳代男性 (A) と 80 歳代女性 (B) の腎臓。大腿動脈から 10 %ホルマリンと色素を注入してあるため、通常の病理標本と色調が異なる。(B) では、腎実質(特に皮質)に著明な萎縮が見られる。実質の萎縮により腎洞は拡がり、内部に大量の脂肪組織を満たしている。

た⁶⁾。このことから、精巣に由来するアンドロゲンが加齢性の糸球体硬化を促進することが示唆されるようになった。さらに、ヒトにおいて閉経後の女性で巣状糸球体硬化症の罹患頻度が高まることが知られており、動物実験によってもエストロゲンが糸球体硬化の抑制作用を有することが示されている⁷⁾。

加齢性の糸球体硬化過程は、解剖学者、病理学者によって古くから注目されており、McCallum(1939 年)は生体染色法を用いて糸球体血管系の加齢変化をきわめて詳細に記載している⁸⁾(図 2)。まず、糸球体毛細血管の減少、次いで消失が起こるが、注目すべきは、このとき輸入細動脈と輸出細動脈の間に短絡が形成されることであり、この短絡路によって髄質の血流は保たれる。ただし、一部の硬化糸球体では、この短絡すらも消失してしまう。Takazakura ら(1972 年)は、微小血管造影法を利用し、細動脈間の短絡は主に傍髄質ネフロンの糸球体でみられることを報告している(juxtamedullary type)⁹⁾(図 3)。このような短絡の出現は 20 歳代では傍髄質ネフロン糸球体の 20～30 %であるが、80 歳代になると傍髄質ネフロン糸球体のほとんどでみられるようになる。なお、皮質表層ネフロンの糸球体では短絡はほとんど認められず、先細り盲端となった細動脈がみられるのみとなる(cortical type)。

輸入・輸出細動脈間に形成される短絡は、個々のネフロン機能を低下させるだけでなく、腎臓全体にいくつかの重

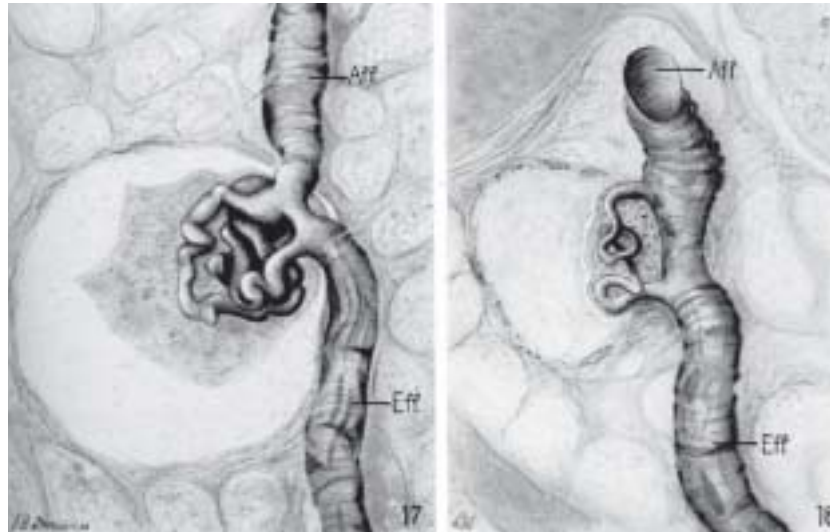


図 2 糸球体細動脈間シャント

MacCallum(1939 年)は生体色素の注入により、糸球体血管系の加齢変化を詳細に検討し、細動脈間にシャントが形成されることを明瞭に示した。

(文献 8 より引用)

	細動脈と糸球体毛細血管の連絡形態			
	I	II	III	IV
Cortical type (皮質表層型)				
Juxtamedullary type (傍髄質型)				

図 3 糸球体血管系の加齢変化

傍髄質ネフロンの糸球体では、糸球体毛細血管は消失し、輸入細動脈と輸出細動脈の間でシャントが形成される。

(文献 9 より引用、一部改変)

大な影響を及ぼす。短絡により腎臓内における血流の分布が髄質に偏り、さらに皮質小・細動脈の硬化(後述)と相まって皮質の血流が減少することになる。これは、腎実質の萎縮が皮質優位にみられることの一因と考えられる。また、血流分布の髄質への偏りは、髄質の過灌流を招き、髄質間質の浸透圧を低下させ、高齢者における尿濃縮能の低下につながると考えられる。

2. 腎血管系

腎臓は血流量の豊富な臓器の一つであり、心拍出量の約

25%もの血液が供給されている。また、腎臓に流れ込んだ血液はいったん糸球体を通過した後に、尿管周囲へ分布するという、他の臓器ではみられないユニークな循環様式を構築している。ここでは糸球体よりも上流の動脈系に焦点を絞り、その加齢変化について述べたい。

高血圧症や糖尿病に罹患していない場合でも、腎内の細・小動脈には種々の加齢変化が起こる。腎内の小動脈(葉間動脈, 弓状動脈, 小葉間動脈)では 40 歳代頃から中膜平滑筋や弾性線維の増加が認められ、ときには内膜の肥厚も

みられるようになり、内腔の狭小化や閉塞が進む¹⁰⁾。また、腎内の動脈における内腔の狭小化は、葉間動脈、弓状動脈、小葉間動脈の順に(つまり、細い動脈ほど)その程度が強くと現われる。さらに、同じ動脈でも上極や下極に近いものほどその程度は強いという¹⁰⁾。当然ながら、高血圧症や糖尿病などの基礎疾患が存在する場合には、上述の加齢変化はより高度に進展する¹¹⁾。腎血流量は加齢に伴い大きく減少する生理指標の一つで、腎内の血管系に起こる加齢変化(上述)が腎血流量の減少に深く関与している。30歳時における腎血流量を100%とすると、加齢とともに直線的に減少し、80歳時には約50%にまで減少するといわれる(ただし、個体差が大きい)¹²⁾。

3. 尿細管

尿細管に起こる最も重要な形態的な加齢変化は、尿細管細胞の減少によるネフロン長の短縮である。近位曲尿細管では、60歳頃から急速に細胞数が減少し、その長さが短くなる¹⁰⁾。またこのほかに、遠位尿細管には微小憩室が形成されるようになり、これは20歳頃から出現し、年齢を経るに従い直線的に増加する。微小憩室を透過電顕で観察すると、壁は上皮細胞によって形成されており、憩室と尿細管の内腔は交通している。さらに、内部にはデブリスの蓄積を確認できる。このような微小憩室は内部に細菌などをトラップし、反復性に起こる腎盂腎炎の一因と考えられている¹⁰⁾。

高齢者の腎臓を見ると、ほとんど例外なく単純性嚢胞が認められる。この嚢胞は、ネフロンの閉鎖、あるいは遠位尿細管や集合管の微小憩室が拡張して形成されると考えられているが、これ自体は大きな問題となることはほとんどない。

おわりに

腎臓の老化研究は、形態学的なものに限っても、数多くの研究が多岐にわたってなされており、今回触れることができなかった重要な知見も数多い。とは言え、いまだ未解決の重要な問題も多く残されている。特に、糸球体細動脈間の短絡が傍髄質ネフロン糸球体に生じやすい理由は全くわかっていない。このユニークな現象は、腎臓における糸

球体の多様性のひとつを反映していることは確かであり、加齢性の糸球体硬化過程の研究はこれまでほとんど注目されていない糸球体の構造的・機能的多様性を解明する糸口を与えてくれるはずである。このほかにも、腎臓の加齢性構造変化で興味深い点は多々あり、腎内のリンパ管や自律神経系の変化、尿細管の各セグメントにおける細胞の減少率、尿細管周囲毛細血管における内皮細胞の変化など、種々の研究課題が残されており、今後の研究が待たれる領域である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Ogiu N, Nakamura Y, Iiri I, Hiraiwa K, Ogiu T. A statistical analysis of the internal organ weights of normal Japanese people. *Health Physics* 1997; 72: 365-383.
- McLachlan M, Wasserman P. Changes in sizes and distensibility of the aging kidney. *Br J Radiol* 1981; 54: 488-491.
- Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 55-60.
- Griffiths GJ, Robinson KB, Path MRC, et al. Loss of renal tissue in the elderly. *Br J Radiol* 1976; 49: 111-117.
- Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80: 227-234.
- Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1823-1829.
- Elliot SJ, Karl M, Berho M, et al. Estrogen deficiency accelerates progression of glomerulosclerosis in susceptible mice. *Am J Pathol* 2003; 162: 1441-1448.
- MacCallum DB. The bearing of degenerating glomeruli on the problem of the vascular supply of the mammalian kidney. *Am J Anat* 1939; 65: 69-103.
- Takazakura E, Sawabu N, Handa A, et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2: 224-230.
- Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the aging kidney. *J Pathol* 1973; 109: 195-207.
- Yamaguchi T, Omae T, Katsuki S. Quantitative determination of renal vascular changes related to age and hypertension. *Jpn Heart J* 1969; 10: 248-258.
- Shock NW. System integration. Finch CE, Hayflick L (eds) *Handbook of the biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1977: 639-665.